

ANNÉE 1938

THESE

N°

416

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Izraël M. ROZENSZTEIN

Né le 5 Janvier 1912, à Lukow (Pologne)

Contribution
à l'Etude de la Syphilis activée

Arséno-activation au cours du Traitement
de la Syphilis par les Arséno-benzènes

PRÉSIDENT : M. GOUGEROT, Professeur

. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS
7, Rue de Valois, PARIS-1^{er}

1938

THESE

ANNÉE 1938

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Izraël M. ROZENSZTEIN

Né le 5 Janvier 1912, à Lukow (Pologne)

Contribution à l'Etude de la Syphilis activée

Arséno-activation au cours du Traitement
de la Syphilis par les Arséno-benzènes

PRÉSIDENT : M. GOUGEROT, *Professeur*

. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

7, Rue de Valois, PARIS-1^{er}

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
LE LORIER	Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY-RADOT	Clinique Chirurgicale.
SÉZARY	
BASSET	
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	Clinique obstétricale.
VELTER	
ECALLE	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

A MON PERE
A MA MERE
A MA SŒUR
A MA FAMILLE

Témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon af-
fection.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur **GOUGEROT**
*professeur de Clinique des maladies cutanées
et syphilitiques
de la faculté de Paris
médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur*

Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.

Respectueux hommage.

Au Docteur **PAUL BLUM**
*Ancien Chef de la Clinique de la Faculté
Médecin-Chef de l'Hôpital de Saint-Denis
Médecin de Saint-Lazare*

Qui m'a suggéré ce sujet de
thèse et que je ne saurais trop re-
mercier des conseils et du con-
cours efficace qu'il m'a prodigués.

En témoignage de ma plus
grande reconnaissance.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le professeur LARDENNOIS

Monsieur le professeur TESCHOUERES

Monsieur le professeur LABBÉ

Monsieur le professeur LEMIERRE

Monsieur le professeur HEITZ-BOYER

Monsieur le professeur BEAUDOIN

Monsieur le docteur CATHALA

Monsieur le docteur MILIAN

Monsieur le docteur AZERARD

INTRODUCTION

L'arséno-résistance a été l'objet de nombreux travaux depuis une quinzaine d'années et les faits se sont multipliés ces derniers temps.

Le professeur Gougerot et ses collaborateurs ont eu le mérite de distinguer clairement les variétés cliniques de l'arséno-résistance.

Cependant en marge de l'arséno-résistance il faut faire une place à des cas où l'arsénic non seulement ne guérit pas la syphilis mais l'aggrave, où chaque nouvelle injection de 914 paraît exalter le virus au lieu de l'atténuer.

Intéressé par les cas observés au Dispensaire de la Faculté et influencé par le docteur Blum et ses travaux, qui a eu le mérite de mettre le phénomène d'activation arsénicale en relief, et que nous remercions vivement pour les conseils précieux par lesquels il nous a guidé dans notre travail, nous avons voulu contribuer à l'étude de cette question complexe et c'est pourquoi nous avons choisi ce sujet pour notre thèse.

L'Arsenic dans le Traitement de la Syphilis

L'arsenic sous forme d'arsenicaux minéraux fut ordonné dès le début du XIX^e siècle comme adjuvant du mercure dans le traitement de la syphilis.

Bielt conseillait l'arséniate d'ammoniaque et l'iodure d'arsenic, Ricord et Mauriac la liqueur de Donovan (mélange d'iodure de mercure et d'arsenic). L'apparition des arsenicaux organiques étudiés et vulgarisés par les travaux de Béchamp, d'Armand Gauthier, donna une nouvelle impulsion au traitement par l'arsenic. Daulos en 1896 et Brocq en 1909 utilisèrent le cacodylate mais toujours comme adjuvant.

Dès 1905 on fit sur les animaux des essais avec les arsenicaux du groupe phényl-arsenic et plus spécialement avec l'atoxyl (sel sodique de l'acide para-arséno-phényl-arsénique). Découvert par Béchamp, ce sel fut expérimenté au Cameroun par les Allemands pour le traitement de la maladie du sommeil.

En 1907, Lassas en Allemagne et Salmon en France poursuivirent des essais sur les animaux syphilités, puis sur l'homme. L'atoxyl malgré les résultats positifs qu'il semblait donner fut abandonné à cause de la

fréquence des accidents graves (digestifs et surtout oculaires) qu'il causait.

Les recherches d'Ehrlich donnèrent alors naissance au 606.

Mais dès l'année 1907 Ehrlich avait montré que les trypanosomes pouvaient présenter une résistance secondaire pour une série de médicaments (ac.-arsénieux, atoxyl, salvarsan).

Cette résistance était acquise par un traitement à doses faibles et répétées. Et c'est précisément la crainte de voir se constituer une arséno-résistance qui avait déterminé les règles initiales du traitement par le « 606 », telles que les avait formulées Ehrlich (haute dose d'emblée 0 gr. 50, 0 gr. 70 répétée une fois).

Dans la plupart des cas, cela suffisait pour faire disparaître presque immédiatement des lésions. Mais on signalait de nombreux cas de réinfection.

En 1910 Milian propose, au lieu de 2 injections de Ehrlich de faire des injections intra-veineuses à doses fractionnées. Ce nouveau mode d'administration devait amener la disparition à peu près complète des récidives. A partir de 1913 le novarsénobenzol, dérivé immédiat et moins toxique du salvarsan, restera le médicament spécifique par excellence de la syphilis, et les récidives si fréquemment observées au début sont devenues exceptionnelles.

De 1913 à 1923 il semble que le nombre des arséno-résistances ait été complètement négligeable et les cas publiés doivent être rapportés à une insuffisance très nette de la thérapeutique (*Thèse de Collette en 1923*).

Mais déjà en 1923 le professeur Gougerot signale

l'existence des syphilis « demi-arséno-résistantes » et insiste sur l'utilité des associations médicamenteuses.

Depuis 1927, l'arséno-résistance semble devenir de plus en plus fréquente. On trouve alors des communications de Nicolas, Massia et Lacassagne à la Société de Dermatologie de Paris en 1928, de Watrin à Nancy, Hufuagel à Strasbourg. En 1930 Gougerot relève en moins d'un an 18 cas d'arséno-résistance au dispensaire de la Clinique Saint-Louis. En même temps on commence à parler de l'arséno-résistance à l'étranger et surtout en Allemagne.

Nous assistons alors à une nouvelle évolution d'arséno-thérapie. Certains auteurs comme Sézary commencent à parler d'un traitement d'attaque mixte, d'autres comme Emery proposent un traitement d'attaque uniquement bismuthique.

Depuis quinze ans un nouveau chapitre dans l'histoire du traitement anti-syphilitique est créé, celui de l'arséno-résistance et d'arséno-activation.

L'Arséno-résistance

L'arséno-résistance peut survenir à un stade quelconque de la maladie. Si elle se voit dans la grande majorité des cas chez les syphilitiques primaires ou secondaires, cela tient à ce que l'arséno-benzol est plus volontiers employé comme médicament d'assaut au début de la maladie.

La résistance à la thérapeutique arsénobenzolique se manifeste en clinique de manière assez variée. Tous les degrés d'arséno-résistance peuvent exister.

Afin de pouvoir classer commodément les faits cliniques nous diviserons avec le professeur Gougerot les arséno-résistances en :

- 1° arséno-résistance larvée ou demi-arséno-résistance;
- 2° arséno-résistances caractérisées :
 - a) arséno-résistances primitives,
 - b) arséno-résistances secondaires ou acquises;
- 3° arséno-résistance caractérisée avec activation de la virulence du tréponème.

Nous développerons brièvement les deux premiers chapitres pour pouvoir nous consacrer ensuite à l'étude de l'arséno-activation.

1° ARSÉNO-RÉSISTANCE LARVÉE OU DEMI-ARSÉNO-RÉSISTANCE

Ce sont les formes larvées de l'arséno-résistance qui risquent le plus de passer inaperçues, car elles ne se manifestent que par une lenteur anormale dans la cicatrisation des lésions.

Habituellement un chancre de dimensions moyennes est cicatrisé après la troisième ou quatrième injection d'arsenic, c'est-à-dire en une dizaine de jours.

Plus rarement la cicatrisation du chancre est particulièrement lente et c'est seulement vers la fin de la série, que le chancre se cicatrise. Tout laisse supposer qu'il y a des facteurs s'opposant à cette guérison. C'est ce phénomène qu'on a dénommé la demi-arséno-résistance.

En continuant le traitement on arrive finalement à une guérison de l'accident primaire mais il est alors bien plus prudent de redouter cette forme d'arséno-résistance et recourir à un autre traitement.

On observe alors fréquemment des cas où après 4-5 injections d'arsenic ou même davantage le chancre se cicatrise extrêmement lentement, alors que sous l'influence d'un changement du traitement (bismuth par exemple) la lésion disparaît très rapidement.

Cette lenteur d'action montre tout au moins une diminution d'efficacité dont il faut tenir compte pour ne pas faire perdre un temps précieux aux malades.

En outre Gaté et Tiran signalent qu'ils ont remarqué, que dans toutes leurs observations, ou cette lente disparition des lésions, ou leur effacement incomplet à

la fin de la série d'injections, les malades faisaient secondairement des récidives.

Il semble donc nécessaire, chaque fois qu'on constate l'arséno-résistance larvée, de soustraire le malade au traitement arsénical.

2° L'ARSENO-RÉSISTANCE CARACTÉRISÉE

Dans cette forme le médicament paraît n'avoir aucune action sur les lésions qui à la fin de la série des piquûres sont à peine modifiées ou même pas du tout.

S'il s'agit par exemple d'un chancre en période préserdogique le B.-W. devient positif malgré la série d'injections de novarsénobenzol tout comme si le malade n'avait pas été traité.

De même en présence d'accidents secondaires ni les réactions sérologiques ni les éléments dermatologiques ne sont influencés par l'arsenic chez les arséno-résistants.

La maladie suit donc son cours malgré le traitement.

Les injections répétées ne l'arrêtent pas, on voit apparaître les accidents secondaires et tertiaires.

Mais ce qui est encore plus grave c'est que l'arsenic non seulement n'entrave pas l'action du tréponème, mais dans de nombreux cas, exalte la virulence de celui-ci, l'active. On dirait qu'il l'aide à envahir l'organisme.

Nous diviserons les arséno-résistances caractérisées en deux groupes selon leur mode d'apparition.

a) Les arséno-résistances caractérisées d'emblée,

c'est-à-dire celles qui se manifestent dès la première série des piqûres.

Généralement les petites doses de début de la série semblent améliorer les lésions, puis cette action trépô-némocide décroît rapidement et les fortes doses d'arsenic n'ont plus aucune action. Cette classe des arsénorésistances est beaucoup moins nombreuse que la suivante.

b) Les arsénorésistances caractérisées, acquises ou secondaires, sont dues dans la majorité des cas à un traitement mal conduit.

Il s'agit donc d'un malade qui a négligé son traitement et venait pour ses piqûres quand bon lui semblait, ou bien il était traité par des doses insuffisantes d'arsenic ou encore le temps entre chaque piqûre était trop prolongé.

Donc dans la majorité des cas la faute n'incombe pas au médicament mais à la méthode.

Nous disons dans la majorité des cas, car il y en a d'autres où l'on ne peut pas accuser la méthode et il faut chercher la cause dans le médicament ou dans le terrain.

Il s'agit alors de malades que, à la suite d'une arsénorécidive, on a traités par le novarsénobenzol qui n'a pas donné de résultats.

Enfin, dans certains cas, le traitement a été parfaitement observé, les lésions initiales se sont effacées rapidement, le B.-W. est devenu négatif, alors que, au cours de la troisième, quatrième ou même cinquième série de piqûres, des lésions nouvelles sont apparues.

Dans ces cas après une action tréponémocide l'arséno-résistance active l'action du tréponème.

D'après la statistique de Tiran et Gaté, qui ont étudié l'arséno-résistance dans 917 cas de la syphilis, ils ont trouvé sur ce nombre 150 cas d'arséno-résistance (donc 16,3 %) dont 86 arséno-résistances caractérisées (donc 57 % du nombre total des arséno-résistances).

ARSÉNO-RÉSISTANCE AVEC ACTIVATION DU TRÉPONÈME

Passons maintenant aux formes qui nous intéressent le plus aux arséno-résistances avec activation qu'on peut qualifier comme la forme majeure des arséno-résistances. Non seulement l'arsenic n'est pas tréponémocide mais bien au contraire il exalte la virulence de ce virus. On peut l'observer dans tous les stades de la maladie. Au cours de la syphilis le chancre non seulement ne guérit pas sous l'influence du traitement mais s'élargit au contraire.

On voit une précoce apparition de la roséole. L. M. Bonnet rapporte une observation d'un malade traité pour un accident primaire dont la date d'apparition avait pu être précisée. Chez ce malade en plein traitement initial se produisit une roséole dont l'apparition fut ainsi plus précoce que dans une syphilis non traitée.

Dans d'autres cas, la syphilis brûle les étapes et du premier stade de la maladie elle passe sous l'influence du traitement arsenical au troisième stade et donne une syphilis nerveuse ou viscérale presque d'emblée. (L'observation de Rouquiès que nous trouverons plus loin en est l'exemple frappant).

Dans la syphilis secondaire l'activation peut se manifester soit par l'apparition de lésions nouvelles qui s'observent sous différentes formes (psoriasiformes, ulcéro-nécrotiques, lichenoides, etc.).

Au cours de la période tertiaire on peut assister sous l'influence d'une nouvelle série d'arsenic à une aggravation des accidents cutanéomuqueux ou viscéraux.

Toutes ces manifestations d'activation du tréponème sous l'influence du traitement sont d'autant plus intéressantes qu'elles posent devant le médecin un problème très délicat surtout en face des nouvelles manifestations cutanées de son malade. Le diagnostic n'est pas toujours facile, car le fait que quelqu'un est syphilitique n'exclut pas la possibilité d'un psoriasis, d'un lichen plan ou d'une autre lésion cutanée.

Le même problème se pose avec une acuité encore plus grande quand il s'agit des syphilis activées récidivantes.

La syphilis activée typique a souvent le même tableau clinique, quelle que soit la cause de cette activation. Un phénomène est très particulier à cette forme d'arséno-résistance, c'est l'aggravation croissante après chaque injection du médicament; c'est ce phénomène que Gougerot et Fernet ont décrit sous le nom de « réaction de résistance » ou « réaction de stimulo-arséno-résistance ».

« Chaque injection arsenicale est non seulement inefficace, mais provoque l'exacerbation des lésions », disent ces auteurs.

L'arsenic donne un coup de fouet au tréponème. Il

y a donc une excitation des parasites, qui résistent et hypersecrètent des toxines.

Pillon nous apporte l'observation suivante :

Mlle G..., âgée de 22 ans, vient le consulter pour un chancre syphilitique de la lèvre inférieure datant d'une quinzaine de jours, et qui était du diamètre d'une grosse lentille. Le chancre s'accompagne d'une grosse adénopathie sous-maxillaire.

Elle reçoit le 13 juin 1927, une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsénobenzol. Le 18 juin le chancre a doublé de diamètre. Malgré cela on lui fait une injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol. Le 24 juin le chancre est énorme et une roséole est apparue. On lui fait malgré cela une injection de 0 gr. 45 de novarsénobenzol. Le 1^{er} juillet la malade présente une éruption généralisée de papules énormes, presque géantes. La malade est alors soumise à un traitement bismuthique et au bout de 3 injections toutes ces lésions guérissent. »

Donc arséno-activation très caractéristique : chaque injection arsenicale semble donner un coup de fouet à la lésion. Chaque nouvelle dose d'arsenic augmente la virulence des tréponèmes.

De pareilles manifestations nous retrouverons aussi dans d'autres observations.

Les lésions arséno-activées sont généralement atypiques par le moment d'apparition. Ce sont des lésions secondaires ou tertiaires survenant dans les premières semaines ou les premiers mois de la syphilis. Cette tertiarisation précoce notée par Meuze en 1921

peut consister en accidents nerveux, accidents vasculaires, viscéraux, etc. (Marcel Pinard, Gougerot).

Plus souvent ce sont les lésions cutanées qui prennent un type tertiaire ou secondotertiaire. Les lésions papuleuses ont une tendance très nette à se grouper, revêtant une forme sepigineuse, ou en nappe. Elles deviennent régionales et affectent la même prédilection que les syphilides tertiaires pour certains points.

Elles siègent en effet le plus souvent à la face où leur point de prédilection est le sillon naso-génial, ou aux mains et particulièrement aux paumes.

Nous diviserons l'étude de l'arseno-résistance avec l'activation du virus en :

- 1° Activation temporaire,
- 2° Activation durable.

I. — ACTIVATION TEMPORAIRE

On sait depuis très longtemps que le traitement anti-syphilitique active au début la maladie, mais cette activation est courte et passagère et si on continue le traitement correctement elle cède la place à une amélioration.

Cette manifestation locale porte le nom de la « réaction de Jadassohn-Jarich-Herxheimer ». On peut donc observer sous l'influence des premières injections que le chancre devient plus volumineux, que la roséole devient plus nette et plus intense. Cette activation peut aussi se traduire par une aggravation des lésions viscérales qu'il faut savoir distinguer des atteintes toxiques,

Dans le même ordre d'idées, on peut classer dans cette forme des syphilis activées, le phénomène de réaction de Milian.

Milian a démontré qu'une ou plusieurs faibles doses de novarsénobenzol peuvent chez un syphilitique latent amener l'apparition de réactions sérologiques positives et même d'accidents cliniques. Mais il s'agit encore, comme pour la réaction de Herxheimer d'un phénomène passager et bénin, et qui cède rapidement à un traitement normal.

Parmi tous les sels chimiques employés dans le traitement de la syphilis, l'arsenic entraîne les activations les plus fréquentes et les plus fortes. Et c'est pour éviter l'excitation initiale que la plupart des cliniciens ont recours à 2-3 injections de Cy Hg ou d'un sel de Bi avant de commencer la série de novarsénobenzol. Par ce procédé on peut éviter les accidents redoutables, qui, partis d'une activation temporaire bénigne, peuvent facilement donner non seulement des lésions cutané-muqueuses, mais par une réaction médullaire encéphalique ou sensorielle, une myélite, une hémiplegie ou des lésions oculaires graves.

Un autre exemple d'activation temporaire peut être l'ascension de la courbe thermique lors des injections de 914. Généralement les cures de novar se passent sans incidents de ce genre, mais on peut observer cette activation à différents degrés.

Au premier degré, la première injection intra-veineuse de 0 gr. 30 de novar provoque dans la journée une réaction fébrile allant jusqu'à 40° et qui retombe

le lendemain à 37° pour ne plus se renouveler malgré l'augmentation progressive de 914.

Dans un autre cas la première injection de 0 gr. 30 provoque un crochet thermique allant jusqu'à 39° , la seconde injection de 0 gr. 30 donne la température de $37^{\circ} 5$. Il semble alors que la réaction est terminée, alors qu'une injection de 0 gr. 45 donne une nouvelle réaction thermique de 39° . La même chose se répète après l'injection de 0 gr. 45, 0 gr. 35, de 0 gr. 60. Malgré cela on peut injecter les doses de 0 gr. 75 et 0 gr. 90 (Milian) et c'est alors seulement après ces doses élevées que prend fin la réaction thermique.

Une autre courbe peut être provoquée seulement à partir de la dose de 0 gr. 60 et l'élévation de la dose jusqu'à 0 gr. 90 n'amena, dans un cas d'un malade de Milian, l'extension thermique qu'à la cinquième injection de 0 gr. 90.

Malgré le manque d'accidents d'intoxication accompagnant ces réactions thermiques, la nature syphilitique de ces accès thermiques peut être prouvée par la réaction de Wassermann, qui devient en même temps positive (quand il s'agit des anciens syphilitiques). Celle-ci examinée avant le traitement et à plusieurs reprises pendant celui-ci se montra plusieurs fois négative.

Le réveil de l'infection est ainsi souligné par la réaction sérologique.

Ces réactivations thermiques ne se font pas seulement au début des cures, mais même au cours et à la fin de celles-ci, dans les cas de syphilis partiellement ou totalement résistante à la médication arsénicale. C'est surtout aux petites doses que ces conflits thérapeutiques

s'établissent, ce qui montre le danger de doses insuffisantes et la nécessité de ne pas s'attarder aux doses faibles.

En outre la disparition fréquente de ces conflits thermiques au cours de cures de 914 par l'administration de Hg ou de Bi montrent qu'il s'agit bien d'une activation arsenicale, d'une stimulation du parasite.

II. — ACTIVATION DURABLE

Autant que le chapitre précédent ne représente, au point de vue de la pratique courante de conséquences graves autant l'activation durable nous pose devant tous les dangers du traitement arsenical.

L'activation peut revêtir toute une gamme de formes en commençant par les formes plus ou moins bénignes cutanées, et aller jusqu'aux cas d'une gravité extrême des lésions tertiaires de la syphilis viscérale.

L'activation de lésions à la période primaire se traduit dans la plupart des cas par des accidents locaux, par l'aggravation du chancre ou des chancres primitifs.

On peut alors constater toute une gamme dans l'évolution de ces lésions. Tantôt après une extension au début on assiste à une stabilisation des lésions, comme s'il s'agissait d'une réaction de Herxheimer qui se prolonge; tantôt après chaque nouvelle injection, la syphilis s'aggrave par rapport à l'injection précédente.

Cette aggravation peut se manifester par l'augmentation du nombre de lésions et par la modification de leur aspect (comme par exemple dans l'observation

n° 123.755) et devenir ulcéro-nécrotique psoriasiforme, etc.

Occupons-nous à présent de lésions cutanéomuqueuses et de leur aspect.

1° Lésions de la peau et des muqueuses

Elles peuvent revêtir l'aspect banal de la syphilis cutanée tels que la roséole, syphilides disséminées de type banal. Mais leur caractère principal est qu'elles sont beaucoup plus accentuées que dans la syphilis normale, et que dans les cas les plus nets existe alors cette aggravation des lésions après chaque injection.

On rencontre alors des syphilides acnéïques (Gaté) varioliformes et varicelliformes (Lortat-Jacob). Mais c'est surtout les syphilides papulo-squameuses qui se rencontrent avec une extrême fréquence et se signalent par une hyperkératose accentuée, rappelant de près le psoriasis.

Dès les premières observations de l'arseno-résistance et encore plus dans l'arseno-activation on voit apparaître cette forme. Jenner la signalait comme représentant la majorité des lésions cutanées chez les arseno-résistants. Gougerot y a insisté à plusieurs reprises. « Sa fréquence, dit-il, est telle que chaque fois que nous apercevons des syphilides papulo-squameuses disséminées nous suspectons une arséno-résistance ».

Nous emprunterons la description de ces éléments à Paul Blum.

« L'élément est une papule syphilitique mais moins

infiltrée, plus large et à limites moins nettes que la syphilide papuleuse banale. C'est une lésion érythémato-squameuse infiltrée, à base congestive recouverte d'une squame épaisse, parfois nacrée, psoriasiforme. Le grattage méthodique peut mettre même en évidence le signe de la tache de bougie, mais plus souvent il arrache la squame en lamelles comme dans une parakératose psoriasiforme. Sous la squame on trouve une surface érosive dont le grattage provoque une hémorragie ponctuée, dans la sérosité de laquelle on trouve du tréponème. Les lésions se présentent habituellement comme des plaques infiltrées de la grandeur d'une pièce de 0 fr. 50 à 2 francs français, d'une couleur rouge cuivré, foncé. Elles forment des nappes plus ou moins étendues. »

L'observation qui va suivre peut en partie servir d'illustration de ces éléments.

Observation (fiche n° 117.390)

M. C... Edmond, âgé de 25 ans, vient consulter le 5 juin 1933, porteur d'un chancre exulcéreux ovalaire avec adénite unilatérale gauche, apparu il y a un mois environ.

Ultra positif B.-W. H 888.

On le met alors au traitement suivant :

le	7-6-34	:	0	gr.	15	de	novar	
le	9-6-34	:	0	gr.	30	»	»	
le	11-6-34	:	0	gr.	45	»	»	
le	13-6-34	:	0	gr.	60	»	»	

le 18-6-34 :	0 gr. 75	»	»
le 25-6-34 :	0 gr. 75	»	»
le 6-7-34 :	0 gr. 75	»	»
le 23-7-34 :	0 gr. 60	»	»
le 30-7-34 :	0 gr. 75	»	»
le 4-8-34 :	0 gr. 75	»	»
le 12-8-34 :	0 gr. 90	»	»

Trois semaines de repos.

Le 28 août le malade revient parce que depuis le 13 août 1934 il présente sur l'avant-bras et sur la face des plaques érythémato-squameuses d'aspect psoriasiforme des plus typiques, avec squame épaisse et nacrée et éléments confluents à l'avant-bras, sous lesquels on retrouve le tréponème.

Le B.-W. H 88.

On met le malade au Bi liposoluble et au bout de deux semaines les plaques érythémato-squameuses disparaissent.

Ces éléments siègent de préférence aux avants-bras à la face, où ils se localisent très souvent dans le sillon naso-génial et sur la racine du nez, au front, comme le montre d'ailleurs l'observation d'un des malades que nous avons suivis au dispensaire de la Faculté.

Observation (fiche n° 127.351)

Le malade, âgé de 36 ans, vient consulter le docteur Blum le 21 septembre 37. Son poids est de 63 kgs.

Il présente un chancre ulcéreux du méat avec des ganglions inguinaux gauches qui est apparu le 14 octobre 37. On a pu aussi préciser que le coït a eu lieu un mois environ auparavant.

W. : 000 +++++

Ultra +.

Le malade est alors soumis au traitement suivant :

le 21-9-37 :	0 gr. 15	de novar	
le 22-9-37 :	0 gr. 30	»	»
le 24-9-37 :	0 gr. 45	»	»
le 28-9-37 :	0 gr. 60	»	»
le 6-10-37 :	0 gr. 75	»	»
le 11-10-37 :	0 gr. 90	»	»
le 18-10-37 :	0 gr. 90	»	»
le 25-10-37 :	0 gr. 90	»	»
le 3-11-37 :	0 gr. 75	»	»
le 8-11-37 :	0 gr. 75	»	»

Soit 6 gr. 45 du novar-génobenzol après quoi on lui donne trois semaines de repos.

Il est à noter que sous l'influence de l'arsenic le chancre et les ganglions ont disparu au bout de quinze jours.

Le 1^{er} décembre 1937, le malade revient à la consultation porteur des lésions papuleuses d'un aspect psoriasiforme très net, avec squame épaisse et nacrée, siégeant sur le front, la racine du nez et dans le sillon naso-génial. En plus de cela, il nous montra une érosion du sillon balano-préputial apparue depuis qua-

rante-huit heures et des plaques muqueuses de la langue.

L'Ultra pratiqué après grattage des papules du sillon naso-génial est +.

Le B.-W. négatif.

On met alors le malade au traitement leismuthique et on assiste alors à une recrudescence très rapide de toutes ses lésions.

Du 1^{er} décembre jusqu'au 17 janvier 1938 il reçoit dix injections du Bi, après lesquels il n'y a plus de traces de ses lésions. Actuellement le malade suit régulièrement ses séries du Bi et ne se plaint plus de rien.

Les syphilides psoriasiformes peuvent siéger un peu partout. Elles sont très fréquentes dans les paumes des mains où elles réalisent des éléments hyperkératosiques très typiques.

Il nous semble que le type psoriasiforme des lésions syphilitiques est l'expression la plus nette des formes activées et nous les retrouverons dans presque toutes nos observations.

Souvent le diagnostic est assez difficile à faire avec certaines parakératoses psoriasiformes infectieuses qui peuvent être déclanchées par le traitement. Mais celles-ci n'ont ni la couleur cuivrée ni l'exubérance des syphilides papuleuses. Des trychophyties, des mycoses peuvent être réveillées par le traitement.

On rencontre aussi assez souvent des lésions papulo-ulcéreuses et croûteuses, qui constituent une phase avan-

cée des lésions psoriasiformes. Sous l'influence du médicament les lésions d'abord érythémato-squameuses s'exulcèrent, s'hypertrophient et prennent l'aspect croûteux ou papulo-ulcéreux.

Un autre type plus rare est constitué par des lésions ulcéro-nécrotiques qui peuvent exister isolées ou bien coïncider avec des lésions érythémato-squameuses.

Ces formes, où la force d'activation arsénicale se manifeste peut-être le plus nettement, proviennent de la transformation des formes papulo-ulcéreuses. C'est une véritable lésion de nécrose comme nous avons pu le constater dans l'observation suivante.

Observation (fiche n° 126.455)

M. B... Lucien (fiche n° 126.455), âgé de 26 ans, entre dans le service du professeur Gougerot le 13 avril 1937 et présente au niveau de la joue droite une ulcération croûteuse de couleur brunâtre, régulièrement circulaire, de 10 $\frac{1}{2}$ mm de diamètre, à base légèrement infiltrée et entourée d'un halo inflammatoire, avec œdème de toute la joue droite. Adénopathie sous-angulo-maxillaire droite très nette. A gauche pas d'adénopathie.

Après avoir enlevé la croûte on constate que l'ulcération a des bords nets, presque taillés à l'emporte-pièce, et que le fond est irrégulier.

Cette lésion a débuté dans les derniers jours de février 1937.

Avant de consulter le médecin, le malade a appli-

qué de la teinture d'iode, de l'éther, de l'eau oxygénée et une pommade contre les furoncles.

Dans ses antécédents, on trouve en 1934 la syphilis traitée pendant deux ans durant son service militaire à Tunis. B.-W. positif à Tunis, mais depuis des B.-W. faits dans différents dispensaires de Paris étaient toujours négatifs.

Son amie est soignée dans le service depuis le début de mars 1937.

L'examen général permet de décéler une adénopathie inguinale bilatérale (secondaire sans doute au chancre de la verge de 1934).

Pas d'éruption sur le corps ni de plaques muqueuses. Au cœur, poudrons et système nerveux, rien a signaler. Le 13 avril 1937.

Ultra sur la lésion de la joue est positif. B.-W. : 000 +++++.

On le met alors au novar et au cyanure et depuis le 13 avril 1937 jusqu'au 21 juin 1937 il reçoit 6 gr. 10 de novar et 4 injections de cyanure (au début de la série).

Le malade sort de l'hôpital le 28 avril 1937 après que sa lésion semble être guérie.

Le 12 juin 1937 il revient avec une lésion herpétique du gland, sans tréponèmes à l'ultra.

Le 17 juillet 1937, on constate des lésions ulcéreuses à tendance phagédénique de la verge et du scrotum, d'aspect ulcéreux et eschariotique avec adénopathie inguinale bilatérale, œdème du fourreau, phymosis inflammatoire douloureux.

Ces lésions ont débuté vers le 1^{er} juillet.

Le B.-W. 000 +++, ultra +.

Le malade rentre à l'hôpital où on lui administre depuis le 17 juillet 1937 du bismuth et du cyanure de mercure qui amènent très vite la cicatrisation de ses lésions.

Ces lésions sont constituées par un ou plusieurs éléments de 10 à 20 mm. de diamètre, siégeant particulièrement aux membres supérieurs et inférieurs mais elles peuvent aussi se rencontrer à la face comme chez notre malade. Ce sont donc des ulcérations recouvertes d'une croûte brunâtre assez régulièrement circulaires, à base légèrement infiltrée et entourées d'un halo inflammatoire, s'accompagnant d'œdèmes. Après avoir enlevé la croûte on constate alors que l'ulcération a des bords nets, presque taillés à l'emporte-pièce et que le fond est irrégulier.

Ces formes peuvent très facilement simuler l'impétigo et Blum cite une observation d'un malade qui, traité dans un dispensaire de province par l'arsenic a présenté cette forme pseudo-impétigineuse d'arséno-activation au niveau de l'aile du nez exaltée par chaque nouvelle injection de 914.

On lui avait prescrit un traitement local à l'eau d'Alibour et pommade à l'oxyde jaune de mercure et ce n'est qu'à la consultation de la Faculté à Saint-Louis qu'on a fait le diagnostic et trouvé sous les croûtes des tréponèmes abondants.

On rencontre aussi des lésions du type lichénoïde, parfois prurigineuses qui peuvent accompagner les lé-

sions du type psoriasiformes ou les syphilides folliculaires en corymbes.

Elles sont constituées par des papules rondes ou ovalaires de 5-8 mm. de diamètre, infiltrées à surface brillante avec hypertrophie des plis de la peau.

Citons enfin des lésions du type érysipéaloïde avec des plaques surélevées, squammeuses. Cette forme était observée par Gaté et Tiran.

Les lésions des muqueuses semblent se rencontrer dans les formes activées plus souvent que dans l'arsénorésistance simple. Elles accompagnent le plus souvent les lésions cutanées mais se rencontrent aussi seules. Les plaques muqueuses peuvent prendre tous les aspects (érosives, diphtéroïdes).

2° Manifestations viscérales

S'il est facile ou relativement facile d'interpréter des manifestations cutanées il n'en est pas de même des manifestations viscérales survenant au cours ou à la suite d'un traitement arsénobenzolique. Il faut tenir compte alors de la possibilité d'accidents toxiques, d'activations passagères et bénignes qui rentrent dans le cadre de la réaction de Herxheimer, de la possibilité de coexistence d'une affection non syphilitique.

On observe surtout au cours, ou à la suite d'un traitement arsénobenzolique, des manifestations hépatiques et nerveuses. Moins souvent on se trouve en face des néphrites, des ostéo-périostites, des rhinites,

Manifestations hépatiques.

On observe assez souvent des ictères chez les syphilitiques en cours de traitement. Jusqu'à ces dernières années on les attribuait à des intoxications par l'arsenic. Actuellement il est démontré que c'est par le biotropisme thérapeutique, c'est-à-dire par activation médicamenteuse de la syphilis qu'il faut expliquer la plupart des ictères (Milian).

Dans la grande majorité des cas (90 % pour Milian), ils sont dus à un réveil de la syphilis hépatique latente. Les principaux arguments que Milian invoque à l'appui de cette théorie sont : que les ictères ressemblent par leur symptomatologie aux ictères syphilitiques spontanés, qu'ils ne s'accompagnent pas des signes d'intoxication et qu'ils guérissent rapidement si l'on augmente l'intensité de la cure arsénicale ou si on leur applique un traitement bismuthique ou mercuriel.

Il s'agit donc dans la grande majorité des cas d'une manifestation syphilitique activée par un traitement mal conduit. Depuis que l'on est moins timide dans l'emploi de doses élevées de l'arsenic, et qu'on connaît les règles de l'arséno-résistance, le nombre de ces manifestations syphilitiques a notablement diminué.

Cette activation se traduira alors par un début assez brutal des accidents déclanchés souvent par une injection de 914 et l'aggravation après chaque nouvelle dose.

Manifestations nerveuses.

Les neuro-récidives qu'on observait si fréquemment au début du traitement de la syphilis par le 606 alors qu'on se contentait de faire pour tous traitements une seule injection, relèvent de cette pathogénie.

Aujourd'hui grâce à une thérapeutique moins timide ces accidents deviennent l'exception.

C'est ainsi qu'il faut interpréter les paraplégies survenues au cours d'un traitement par le novarsénobenzol chez les syphilitiques secondaires.

On active le tréponème en lui administrant de petites doses, comme on a pu le montrer par l'expérience. On provoque par suite l'extension des lésions antérieures et on stimule leur manifestation, alors que jusqu'à ce moment elles étaient latentes.

Les manifestations nerveuses apparaissent généralement quelques jours ou quelques semaines après la fin d'une série d'injections. Elles revêtent les types les plus variés. On observe des hémiplegies, des paraplégies, des méningites secondaires, des épilepsies, des radiculites, des paralysies faciales, des myélites. Nous citerons une observation de Rouquies qui apporte le cas suivant :

« Un jeune soldat indemne de toute tare épileptique antérieure est amené dans le service en état de mal. Deux jours auparavant une injection intra-veineuse de 914 de 0 gr. 75 de novar, succédant à deux de 0 gr. 60, une de 0 gr. 45, une de 0 gr. 30, faites dans des conditions habituelles sans le moindre accident. Ce traitement était justifié par un chancre induré, un peu ancien

puisqu'il s'accompagnait déjà d'une réaction de Wassermann positive.

« Une ponction lombaire a montré le liquide céphalo-rachidien de tension normale, sans lymphacytose, renfermant 0 gr. 90 d'albumine par litre, avec réaction du benjoin colloïdal fortement positive dans la zone syphilitique.

« Les convulsions cloniques prédominaient nettement de côté gauche.

« L'absence des réactions méningitiques élimine l'hypothèse de méningite.

« Il s'agissait donc de la syphilis nerveuse. »

Cette observation nous montre aussi que grâce à l'activation par l'arsenic les accidents du type tertiaire peuvent apparaître dans les premières semaines ou les premiers mois de la syphilis et on assiste alors au phénomène que Gougerot a appelé « la tertiarisation précoce de la syphilis ». Du côté des yeux on peut observer des kératites, une iritis, et Gougerot rapporte une observation intéressante d'un malade qui, traité pour un Wassermann positif, fit sous l'influence du 914 une kératite et une iritis intense.

Toutes ces manifestations s'accompagnent généralement d'un B.-W. positif et dans la plupart des cas d'une agression du système encéphalo-médullaire et on trouve le liquide céphalo-rachidien avec des réactions positives. Cependant il n'est pas rare de voir le liquide céphalo-rachidien absolument normal et les réactions sanguines négatives en pleine période secondaire.

Manifestations rénales.

Comme dans les formes précédentes c'est le tréponème qui est dans la majorité des cas responsable d'une néphrite aiguë.

La syphilis rénale comme la syphilis hépatique était longtemps méconnue parce qu'on voulait rendre le mercure ou l'arsenic responsables des accidents rénaux.

Elle se manifeste par une albuminurie considérable avec œdèmes et cylindrurie.

Manifestations diverses.

La viscéro-activation arsénicale peut se produire au niveau de la plupart des organes. A part des localisations déjà citées, Gaté a rapporté le cas d'un malade traité pendant trois ans par le 914 pour une syphilis secondaire rapidement guérie, et qui fit au bout de ce temps une rhinite secondaire avec perforation de la cloison.

Les glandes à sécrétion interne peuvent également être touchées.

La périostite tibiale est notée dans bon nombre de cas et semble d'une fréquence supérieure à la moyenne habituelle (René Cohen, Blum).

Citons enfin des cas très rares d'appendicite syphilitique.

L'interprétation des manifestations viscérales de la syphilis activée n'est pas toujours facile et peut prêter à discussion.

Dans le doute il faut recourir au bismuth, qui tran-

chera la question et nous répondra à la question : arséno-activation ou intoxication arsenicale?

Dans l'hérédosyphilis précoce.

La question de l'activation a été très peu étudiée. On sait néanmoins que chez un nourrisson hérédosyphilitique l'activation arsenicale peut provoquer des lésions cutanées et viscérales variées.

Au cours de la période tertiaire.

On rencontre dans ces cas des lésions cutanées et des lésions viscérales.

1° a) *Lésions cutané-muqueuses.* — Ces accidents semblent avoir reçu, dans ce cas de l'activation, un coup de fouet et évoluent plus rapidement.

On note alors les accidents secundo-tertiaires sous forme de syphilides papulo-croûteuses, cuivrées, infiltrées, formant des cercles ou héli-cercles.

b) *Accidents tertiaires proprement dits.* — Ce sont les syphilides tuberculeuses et les gommes. Les premières circonscrivent des placards circinés, cuivrés à centre atrophique, à bordure formée de nodules syphilitiques durs, enchassés dans le derme ou ulcérés, recouverts d'une croûte épaisse, enchassée. Souvent ce sont de vastes placards où les éléments sont éparpillés.

Le gommes cutanées-muqueuses ou osseuses se rencontrent surtout chez un ancien syphilitique ou chez un

hérédo-syphilitique chez lequel la reprise du traitement peut provoquer ces accidents (Nicolas, Milian).

2° *Les accidents viscéraux.* — Comme nous l'avons déjà démontré le traitement mal conduit peut provoquer des lésions viscérales. Mais même un traitement bien conduit peut révéler certains états latents ou entraîner des accidents comme par exemple une crise d'insuffisance cardiaque ou d'angor pectoris chez un cardiaque, des douleurs fulgurantes chez un tabétique, etc...

Arséno-récidive activée

L'arséno-récidive est caractérisée par le retour d'accidents syphilitiques quelques jours, quelques semaines ou quelques mois après une cure de 914, qui avait dû protéger le malade pendant au moins quelques mois. A la différence de l'arséno-résistance que l'arsenic ne blanchit pas, le 914 guérit l'arséno-récidive de ses accidents, mais temporairement. Dès que le 914 est cessé la syphilis récidive. Comme l'a dit Louste « le novarséno-benzol suffit juste à maintenir le malade sans lésions visibles pendant quelque temps, mais n'empêche pas l'affection de se manifester peu après par des poussées offensives ».

L'arséno-récidive peut se présenter sous la même forme ou sous un aspect différent dans un délai beaucoup plus court qu'une syphilis qui n'a pas eu de traitement de consolidation.

Les syphilis récidivante et résistante peuvent rester distinctes, mais elles peuvent aussi s'associer ou se succéder.

Dans les formes associées précoces dès la première cure le malade guérit de ses lésions cutanées dans les délais habituels, ou bien plus lentement, comme un demi-arséno-résistant; puis arrivé à la fin de son trai-

tement et bien qu'on répète de hautes doses, des accidents spécifiques réapparaissent et même s'accroissent à chaque nouvelle injection.

Dans la forme associée tardive la récurrence n'apparaît qu'au cours de la deuxième ou troisième série d'injections de 914.

On peut observer toutes les formes possibles à côté de ces deux cas mixtes les plus fréquents. Nombreuses sont les observations où le malade d'abord arséno-sensible ou demi-arséno-résistant devient ensuite, dans un espace de temps variant de quelques jours à quelques années, arséno-récidivant avec ou sans arséno-résistance activée. Dans ces cas il y a aussi une succession de faits. Quand les deux types se succèdent il s'agit dans la plupart des observations de malades, qui, lors de la première ou des premières cures ont été sensibles au 914, et c'est seulement après la récurrence que les lésions sont arséno-résistantes.

La récurrence se manifeste très souvent dans des délais beaucoup plus courts que dans une syphilis sans traitement de consolidation, et les lésions qu'elle provoque peuvent être plus exubérantes que celles de la syphilis arséno-résistante.

Elle peut aussi rendre les réactions sérologiques positivées auparavant négativées. En même temps qu'on assiste au retour des lésions on observe que le B.-W. devient positif.

Chez un des malades dont l'observation suit, on observe ce fait.

Observation (fiche n° 122.828)

M. R... Raymond, âgé de 24 ans, consulte le 23 juin 1936, porteur de trois exulcérations du fourreau, à bords réguliers, apparus cinq jours plus tôt. Nombreux tréponèmes à l'Ultra, mais B.-W. encore presque complètement négatif : 888 + —.

On traite ce malade par le novar.

le 22-6-36 : 0 gr. 15
le 24-6-36 : 0 gr. 30
le 26-6-36 : 0 gr. 45
le 29-6-36 : 0 gr. 60
le 4-7-36 : 0 gr. 60
le 8-7-36 : 0 gr. 75
le 17-7-36 : 0 gr. 75
le 22-7-36 : 0 gr. 75
le 29-7-36 : 0 gr. 75
le 5-8-36 : 0 gr. 90

Trois semaines de repos.

Les lésions semblaient alors guéries, mais le malade revient consulter le 24 août 1936 avec des lésions papuleuses des mains et de la verge apparues depuis le 16 août 1936 et dont le diamètre dépasse celui d'une pièce française de 1 franc. Le B.-W est partiellement positif 420 +++.

On met alors le malade au bismuth liposoluble et du 24 août 1936 jusqu'au 26 septembre 1936 il reçoit 10 injections de Bivatol; le 28 octobre 1936 il revient

sans aucune lésion et avec un B.-W. totalement négatif 888 —.

Il existe cependant des formes où l'activation est particulièrement nette, car la syphilis loin de guérir par les arsenicaux s'aggrave et augmente après chaque injection.

Gougerot rapporte un cas très intéressant de l'arséno-récidive activée.

Il s'agit d'une malade qui, syphilitique depuis 1913, a été traitée par le 914 et a abandonné le traitement en 1914. Au début de 1923 elle présente une céphalée avec le signe Argyll-Robertson et un B.-W. positif. Elle reçoit alors, du 2 octobre au 27 novembre 1923, 6 grammes de novar. Elle guérit de sa céphalée et le B.-W. est devenu négatif. Le 18 décembre elle recommence une deuxième série de 914 et dès le 21 décembre apparaît une éruption de syphilides papulo-squameuses et qui, non seulement résistent au 914, alors qu'elles guérissent dès la deuxième piqûre de bismuth, mais chacune des quatre injections d'arsenic provoque l'exacerbation des papules nouvelles.

La même malade guérit par le bismuth sans la moindre ébauche de la réaction de Herxheimer.

Nous trouverons un autre cas très caractéristique de la récidive activée dans une publication de Nicolas, Lacassagne et Froment.

Il s'agit d'un malade qui, le 22 juin 1929, présente un chancre de l'index datant de 5 jours. L'examen ultra-microscopique découvre de nombreux tréponèmes.

Dès le 22 juin on commence son traitement par des injections d'arsenic.

le 22-6-29 : 0 gr. 30 de novar

le 28-6-29 : 0 gr. 45 » »

le 4-7-29 : 0 gr. 60 » »

le 11-7-29 : 0 gr. 75 » »

le 17-7-29 : 0 gr. 90 » »

A cette date le chancre est complètement cicatrisé mais malgré cela on continue le traitement trois fois 0 gr. 90 le 24 juillet, le 31 juillet et le 6 août.

Le 20 septembre le malade dit présenter depuis 15 jours des douleurs osseuses tibiales très violentes accompagnées de courbatures, d'arthralgie et des maux de tête terribles. De plus il éprouve une gêne à respirer.

A l'examen on constate une périostite tibiale très accusée et une roséole de retour à grands éléments généralisée. Enfin les fosses nasales sont presque complètement oblitérées par un épaississement bilatéral de la cloison. Le malade manifeste alors une intolérance à l'arsenic (diarrhée, vomissements) de la première injection et est guérit par le bismuth.

Il s'agit là d'un malade qui, d'abord arséno-sensible fit ensuite une récurrence activée par l'arsenic. On pourrait objecter à son traitement une certaine lenteur dans le début, mais ce fait n'est pas très net, car après la quatrième piqûre les injections se succèdent à rythme correct. Il est donc difficile de dire que cette activation est due à des doses trop faibles et trop espacées.

La syphilo-récidive peut prendre les aspects cliniques de la syphilis activée et provoquer des :

a) accidents cutanés, comme la roséole de retour, syphilides papuleuses, papulo-squameuses, etc.

Observation (fiche n° 120.485)

M. Gaston ..., âgé de 40 ans, vient consulter au dispensaire de la Faculté à Saint-Louis, le 20 août 1935, porteur d'un chancre érosif du sillon balono-préputial avec une adénopathie inguinale gauche. Le chancre est apparu il y a quinze jours environ.

L'Ultra : ++; le B.-W. : 88 —.

On le met donc au traitement le jour même :

le 20-8-35 :	0 gr. 15	de novarsenobenzol
le 21-8-35 :	0 gr. 30	» »
le 24-8-35 :	0 gr. 45	» »
le 28-8-35 :	0 gr. 60	» »
le 31-8-35 :	0 gr. 75	» »
le 6-9-35 :	0 gr. 75	» »
le 13-9-35 :	0 gr. 75	» »
le 17-9-35 :	0 gr. 75	» »
le 23-9-35 :	0 gr. 60	» »
le 30-9-35 :	0 gr. 75	» »
le 7-10-35 :	0 gr. 75	» »

Son chancre étant complètement cicatrisé on lui donne trois semaines de repos. Or le 25 octobre le malade revient à la consultation avec des lésions érythé-

mateuses de l'avant-bras et érosion du gland qui ont apparu depuis le 7 octobre c'est-à-dire depuis le jour de la dernière injection de 0 gr. 75 du novar le B.-W. pratiqué le 25 octobre est fortement positif.

Donc le malade est arséno-résistant et arséno-récidivant car son chancre s'était cicatrisé sous l'influence d'arsenic. On le met alors au Bivatol et à partir de la troisième piqûre tout rentre en ordre.

b) accidents muqueux;

c) accidents viscéraux, qui signifieraient ici aussi une arséno-récidive des lésions syphilitiques et non une intoxication arsénicale.

On observe des ictères, des néphrites, etc.

Les formes les plus fréquentes et particulièrement graves sont des neuro-récidives sous l'aspect d'une paralysie faciale périphérique, des troubles oculaires, de névrites optique ou paralysie de la troisième ou de la sixième paire, et qui sont dues à une agression du tréponème sur la méninge et sur la racine des nerfs (Marcel Pinard, Lafourcade, Milian).

LA SYPHILIS ANCIENNE ACTIVÉE

Il existe une forme relativement fréquente d'apparition de la syphilis activée, souvent très tardive et dont l'aspect clinique est différent de celui que nous avons décrit jusqu'à présent.

Il s'agit des malades qui, ayant eu plusieurs années auparavant une syphilis arséno-sensible, dont toutes les manifestations ont disparu, et qui présentaient des réactions sérologiques négatives.

Insoucients, les malades se croyant guéris abandonnent tout traitement. La syphilis continue à sommeiller jusqu'au jour où, à l'occasion d'une affection intercurrente, on leur institue une « cure d'entretien » ; elle se réveille et on voit, quelques jours après la fin de la série et même pendant la cure, l'apparition des accidents évolutifs arséno-résistants avec activation.

Ces faits se produisent surtout à la suite d'un traitement insuffisant, trop espacé et on connaît des cas d'accidents produits dix ans après l'accident primaire.

Dans cette variété de la syphilis activée on peut observer des manifestations cutanées, muqueuses et viscérales.

Les manifestations cutanées se présentent alors dans la plupart des cas sous formes de gommès isolées ou confluentes. Elles peuvent être cutanées ou muqueuses et même osseuses, mais s'extériorisant rapidement vers les téguments. Nicolas rapporte une observation d'un ancien syphilitique avec B.-W. négatif chez lequel au cours d'une cure de protection par le 914 après la dose de 0 gr. 45 est apparue une gomme rapidement ulcérée, qui s'est creusée davantage sous l'influence de nouvelles doses et qui s'est cicatrisée rapidement sous l'influence du Bi.

Le diagnostic n'est pas toujours facile à faire dans ces cas, car on pense plutôt à la possibilité d'une ulcération tuberculeuse, mycosique ou néoplasique. Mais la tendance à ulcération rapide et extensive qui caractérise l'activation arsenicale et l'épreuve du traitement bismuthique ou mercuriel permettront d'affirmer qu'il s'agit d'une activation arsenicale.

Les formes muqueuses peuvent revêtir toutes les formes depuis l'accident chancriforme jusqu'aux lésions ulcéro-gommeuses, mais les formes les plus fréquentes sont les formes viscérales qui peuvent entraîner des lésions d'un pronostic souvent sombre et parmi elles les accidents nerveux.

Elles débutent généralement d'une façon brusque par une hémiplégie, une myélite aiguë, une méningite, par une paralysie faciale périphérique, par une paralysie oculaire motrice, etc.

Parfois le début est moins brusque et évolue vers le tabès ou une P. G.

C'est la crainte de pareils accidents que rien en somme ne peut faire prévoir, qui a fortement contribué à faire préférer le Bi ou le Hg. dans le traitement de la syphilis ancienne.

Etiologie et Pathogénie

Essayons d'expliquer brièvement les modalités étiologiques de l'arséno-activation.

On peut être en présence de deux groupes de faits.

Dans le premier, l'activation est due à une insuffisance du traitement, soit à cause de la mauvaise technique, soit que le médicament employé ne soit pas suffisamment actif.

Dans le deuxième groupe, on ne peut plus attribuer l'arséno-activation ni même l'arséno-résistance à l'insuffisance du traitement, qui a été mené d'une façon correcte, et on se trouve en face d'une arséno-résistance complète, vraie, médicamenteuse avec ou sans arséno-activation.

Non seulement le médicament n'a pas d'action curative mais bien au contraire il exalte les lésions et rend le tréponème plus virulent.

On se trouve alors en face d'un virus qui a acquis une qualité spéciale par accoutumance due à une « mithridisation ».

D'autre part le rôle joué par l'organisme est consi-

dérable, car il semble prouvé, que le médicament agit sous la forme élaborée par l'organisme — d'où l'importance du terrain.

Voyons maintenant les faits en détail.

I. — LA SYPHILIS ACTIVÉE PAR L'INSUFFISANCE DU TRAITEMENT

Cette insuffisance peut être due à :

- 1° Des doses insuffisantes d'un médicament par ailleurs efficace;
- 2° Traitement insuffisamment prolongé;
- 3° Choix d'un médicament insuffisamment efficace.

1° *Doses insuffisantes*

Ce sont les cas le plus souvent notés. Que ce soit le médecin qui n'ait pas su instituer un traitement correct, ou le malade indocile et négligent, il est de fait, que dans la grande majorité de cas on doit accuser les doses insuffisantes d'arsenic de provoquer des lésions d'arséno-résistance.

Nous évoquerons en faveur de cette conception les expériences d'Ehrlich et Hata créant des races de spirilles arséno-résistants en les habituant par des petites doses d'arsenic.

Examinons les observations suivantes :

Observation (due à l'obligeance du docteur A. Cartaud)

M. X..., âgé de 30 ans, vient consulter le docteur Cartaud le 15 mai 1936 pour des lésions hyperkératosiques des paumes des mains.

Voilà l'histoire de ce malade. Le 27 février il a aperçu une érosion au niveau de la verge. Le jour même il alla consulter son médecin qui a pratiqué un ultra qui a été positif et un examen sérologique qui est resté négatif.

Le malade a reçu alors le traitement suivant :

le 1 ^{er} -3-36 :	0 gr.	15	de novar
le 6-3-36 :	0 gr.	30	» »
le 12-3-36 :	0 gr.	45	» »
le 19-3-36 :	0 gr.	60	» »
le 25-3-36 :	0 gr.	60	» »
le 2-4-36 :	0 gr.	60	» »
le 9-4-36 :	0 gr.	60	» »

Donc pour un malade pesant 76 kilos, en tout 3 gr. 30 d'arsenic.

Il est facile à conclure que ce sont des doses insuffisantes et trop espacées.

En même temps le malade reçoit des suppositoires de Supargyr (à base de Hg.).

Du 9 avril jusqu'au 9 mai 1936 aucun autre traitement que du sirop Ludin.

Un interrogatoire permet de préciser que les papules érythémato-squameuses qui l'inquiètent et l'amènent à

consulter le docteur Cartaud ont commencé à apparaître vers la fin de la première cure d'Arsenic.

Le B.-W. du 15-5-36 est négatif.

Mis au bismuth le malade guérit très vite de ses lésions visibles.

L'interprétation de ce cas est très facile. Il s'agit d'un malade qui a reçu de l'arsenic à doses trop espacées et insuffisantes et qui d'abord arséno-sensible devient arséno-résistant et arséno-récidivant.

La preuve en est faite par le traitement bismuthique qui agit très vite sur l'état du malade.

Observation (fiche n° 123.755)

M. R... Charles, âgé de 33 ans, vient consulter le docteur Blum au dispensaire de la Faculté le 1^{er} décembre 37 pour des lésions psoriasiformes sur le tronc, les avants-bras, les épaules et aux paumes des mains. Il présente également des lésions psoriasiformes du sillon naso-génial de la joue et de l'arcade sourcillière.

Ces lésions se présentaient aux bras et aux épaules sous forme des syphilides érythémato-squameuses larges, de 1 à 2 centimètres de diamètre, rouges, infiltrées, recouvertes d'une squame épaisse, nacrée vraiment psoriasiforme; aux coudes les lésions confluentes donnaient absolument l'aspect du psoriasis vrai; le grattage donnait le signe de la tache de bougie, mais pas de pellicule décollable.

Les lésions hyperkératosiques des paumes des mains étaient aussi éminemment psoriasiformes.

En plus de cela, il présente un chancre du gland, du sillon balano-préputial avec adénite inguinale gauche, apparu depuis trois mois.

Ultra +++ ; B.-W. 000 +++.

Voilà l'histoire du malade :

Fin août 1937 il contracte un chancre, pour lequel il se soigne en ville. Pendant quatre semaines, il reçoit deux piqûres d'acétylarsan par semaine. Sous l'influence de ce traitement apparaissent des lésions psoriasiformes. Son médecin fait le diagnostic du psoriasis et le met au psorphanol (qui contient aussi de l'arsenic).

Malgré ce traitement les lésions psoriasiformes ne disparaissent pas. Bien au contraire. *A chaque injection non seulement les lésions augmentent de nombre, mais chaque élément grossit.*

Le malade va alors trouver un autre médecin qui le dirige à la clinique de Saint-Louis, où on fait le diagnostic d'arsénio-résistance activée par des doses insuffisantes d'arsenic et on commence le traitement suivant :

le 1^{er}-12-37 : 0 gr. 15 du novargénobenzol

le 2-12-37 : 0 gr. 30 » »

le 4-12-37 : 0 gr. 45 » »

le 7-12-37 : 0 gr. 60 » »

le 11-12-37 : 0 gr. 75 » »

le 14-12-37 : Bi

le 16-12-37 : 0 gr. 75 » »

le 19-12-37 : Bi

le 21-12-37 : 0 gr. 75 » »
le 28-12-37 : 0 gr. 75 » »
le 4-1-38 : 0 gr. 75 » »
le 18-1-38 : Bi

Le 14 décembre 37 le B.-W. est toujours franchement positif 000 +++++, mais les lésions sont très améliorées et à la fin de la série elles sont complètement disparues.

Observation (fiche n° 129.103)

Mlle C... Marcelle, âgée de 30 ans, entre dans le service du professeur Gougerot le 23 février 1938.

Aux environs du 25 décembre 1937 elle contracte une angine, qui ne voulait pas céder à la médication habituelle.

Elle consulte dans le service d'oto-rhino-laryngologie à Lariboisière le 7 janvier 1938 où on fait le diagnostic d'une angine de Vincent.

Le 15 janvier 1938 apparurent des éléments pyodermiques sur la face.

Elle reçoit alors 2 gr. 10 de novar (en 7 injections) et de l'anatoxine staphylo (6 injections).

Le 21 janvier 1938 on note de gros ganglions cervicaux.

Donc première injection de novar le 7 janvier 1938 et premier élément cutané le 15 janvier 1938.

Elle vient enfin consulter à Saint-Louis où elle est admise le 23 février 1938 en salle et présente les lésions

suivantes : aux deux avant-bras on trouve environ une trentaine de papules infiltrées, de 12 ^m/_m de diamètre, légèrement psoriasiformes des éléments kératosiques des paumes des mains, des éléments papulo-squameux au sillon naso-génial droit et au cuir chevelu.

Dans ses antécédents on trouve un accouchement prématuré à sept mois en 1931, un enfant mort accidentellement. Le B.-W. pratiqué en 1931 était négatif.

La recherche des spirochètes dans les éléments cutanés est positive.

Le B.-W. : 000 +++++.

On institue donc depuis le 24 février 1938 le traitement suivant :

le 24-2-38 : Bivato1
le 28-2-38 : 0 gr. 30 de novar
le 2-3-38 : 0 gr. 60 » »
le 7-3-38 : 0 gr. 75 » »
le 12-3-38 : 0 gr. 90 » »
le 14-3-38 : Bivato1
le 17-3-38 : »
le 19-3-38 : 0 gr. 90 de novar
le 21-3-38 : néo-solmuth
le 25-3-38 : » »
le 26-3-38 : 0 gr. 90 de novar
le 29-3-38 : néo-solmuth

Repos trois semaines.

A partir du 14 mars 1938 c'est-à-dire après la dose de 0 gr. 90 du novar les lésions s'atténuent visiblement et disparaissent lentement.

Le B.-W. pratiqué le 29 mars 1938 est entièrement négatif 888 —.

Dans les deux observations ce qui frappe c'est l'insuffisance des doses, un traitement mal conduit dès le début, qui a permis au virus de s'adapter à l'arsenic.

Mais, fait extrêmement important, il a suffi d'ins-tituer des doses suffisamment fortes et rapprochées pour vaincre cette nouvelle qualité acquise par le tréponème et anéantir son arséno-résistance activée.

Il s'est passé alors la même chose, que pour la réaction de Herxheimes. Au début de la cure arsenicale, le 914 active les lésions, et son action curative est inhibée par son action stimulante. Mais en continuant correctement le traitement on dépasse vite le seuil thérapeutique nécessaire pour que le pouvoir tréponémocide prenne le dessus sur le pouvoir d'activation et la réaction de Herxheimes s'efface et disparaît.

Quand on active le virus par l'administration de doses trop petites ou trop espacées le spirochète réagit et s'accommode d'où la diminution d'efficacité médicamenteuse. Dans certains cas, comme dans ceux de nos malades, on a pu avoir raison de la nouvelle propriété du tréponème et en franchissant le seuil thérapeutique, briser l'arséno-résistance.

Mais il n'en est pas toujours ainsi, et on est obligé pour guérir le malade de changer de médicament. L'action néfaste d'un traitement insuffisant est particulièrement accentué dans les cas de syphilis ancienne.

Il vaut mieux ne pas les soigner du tout que d'ins-

tituer un traitement insuffisant à un ancien malade qui n'a pas d'accidents en activité et dont le B.-W. est négatif, qui vit comme tout le monde sans souffrir de quoi que ce soit. Nous avons vu dans les chapitres précédents quels peuvent être les résultats d'un traitement mal conduit chez un tel malade. Dans la grande majorité des cas l'institution de doses suffisamment fortes et suffisamment rapprochées entraînera rapidement l'amélioration, puis la guérison des lésions.

2° Traitement insuffisamment prolongé

Le malade a reçu un traitement arsenical correct. Ses lésions visibles ont disparu et il se porte bien. Il se croit guéri et abandonne tout traitement.

Le traitement d'attaque n'étant pas consolidé il voit plus ou moins longtemps après cette interruption apparaître des accidents cutanés-muqueux ou viscéraux.

Il s'agit alors d'une récurrence qui très souvent peut prendre la forme activée comme nous l'avons déjà étudié.

3° Médicament insuffisamment efficace

En face de certaines réactions de l'organisme avec l'emploi des arsenicaux on a cherché à réaliser des produits inoffensifs pour l'organisme. Plusieurs auteurs ont remarqué que l'arsénobenzol actuel donne lieu beaucoup plus rarement qu'autrefois à des accidents toxiques et il semble qu'il y ait un parallélisme entre cette diminution d'accidents toxiques et l'arséno-résistance.

Le médicament aurait-il perdu de sa force tréponémocide et favoriserait-il alors l'accoutumance du virus à l'arsenic? Telle est la question qui reste encore dans le domaine des hypothèses.

Il semble néanmoins que les arsenicaux peutavalents favorisent particulièrement l'arséno-résistance et l'activation de la syphilis.

Nous avons pu alors le constater chez un des malades que nous avons vu à la consultation du docteur Blum au dispensaire de la Faculté (fiche n° 123.755 — voir page 60), chez lequel on a fait des injections d'un sel peutavalent avec l'exclusion de toute autre thérapeutique, et où il y a eu non seulement l'absence d'amélioration des lésions en cours, mais où on a constaté l'apparition de nouvelles lésions intenses et confluentes. L'institution d'un sel trivalent a amené chez ce malade arséno-activé la guérison rapide.

Les mêmes faits sont rapportés aussi par Barthélemy. Chez un malade traité par l'acétylarsan (deux piquûres par semaine) et chez lequel au cours du traitement ont apparu des accidents secondaires, que chaque nouvelle injection du sel peutavalent ne faisaient qu'aggraver, alors que le 914 a amené une rapide guérison.

De même dans les cas de syphilis ancienne les sels peutavalents administrés à des intervalles trop espacés réveillent l'infection et causent des accidents cutanés et viscéraux. Dans d'autres cas l'activation se manifestera uniquement par un réveil de réactions sérologiques et on peut parfois constater, que seul le B.-W. a été activé et c'est pourquoi il est nécessaire de faire systématiquement une prise de sang après la cure et alterner les

séries de l'arsenic putavaient avec le Bi et le Hg. Si les sels trivalents semblent par contre avoir une grande activité, il paraît aussi que le novarsenobenzol bien moins toxique que le 606, soit aussi moins actif et on connaît des cas où le 914 ne pouvait vaincre les lésions secondaires, qui ont cédé facilement au 606 (José May, Nicolas).

*
**

Nous avons vu quelle importance peut avoir pour le développement d'une syphilis l'insuffisance de traitement. On peut aussi dire que dans la grande majorité des cas on peut accuser le traitement de l'arséno-résistance de l'activation des lésions. Mais nombreux sont les cas où malgré une thérapeutique correcte et bien qu'aucune faute n'ait été commise dans le traitement la syphilis est arséno-résistante et souvent arséno-activée.

L'action d'un même traitement peut être différente dans des syphilis différentes. Il y a des syphilis qui guérissent rapidement avec un traitement plus discret alors que les autres ne sont pas influencées même par des doses invraisemblablement hautes comme dans une observation de Pangiotis-Photinos. Une de ses malades, atteinte de syphilides tertiaires ulcéro-gommeuses multiples de cuir chevelu, d'épaule, etc., reçoit en 6 ans, 229 injections d'arsenic, presque toutes à la dose de 0 gr. 90 en totalisant 190 grammes de 914 sans guérir complètement et gardant son B.-W. positif. Il faut aussi signaler que cette malade pesait de 39 à 45 kilos et

qu'elle recevait alors des doses supérieures à la dose classique de 0 gr. 15 par kilo.

Nous finissons ce chapitre en adoptant la formule partagée par la plupart des syphilographes : « Mieux vaut ne pas traiter, que de traiter à doses insuffisantes ».

II. — LA SYPHILIS ACTIVÉE PAR UN TRAITEMENT CORRECT

Malgré un traitement correct, le malade peut être résistant à l'arsenic.

Observation (due à l'obligeance du docteur Cartaud)

M. X..., âgé de 33 ans, vient consulter le docteur Cartaud le 27 février 1929, porteur d'un chancre du sillon balano-préputial, datant de trois jours (donc chancre traité dès le début de l'infection). Ultra : +++.

Le malade est mis au sulfarsénol intraveineux le jour même et ainsi pour un poids de 65 kilos il reçoit :

le 27-2-29 :	0 gr. 30	de sulfar	
le 2-3-29 :	0 gr. 30	»	»
le 7-3-29 :	0 gr. 48	»	»
le 11-3-29 :	0 gr. 60	»	»
le 16-3-29 :	0 gr. 60	»	»
le 22-3-29 :	0 gr. 72	»	»
le 29-3-29 :	0 gr. 72	»	»

le 5-4-29 : 0 gr. 72 » »
le 12-4-29 : 0 gr. 72 » »
le 20-4-29 : 0 gr. 72 » »
le 27-4-29 : 0 gr. 72 » »

Après quoi on lui donne trois semaines de repos.

Le malade revient le 23 mai 1929 et on lui fait du sulfar 0 gr. 30. Pendant l'injection il est pris d'un malaise avec constriction précordiale, rougeur de la face, qui dure trois minutes. Après l'avoir couché et avoir administré de l'adrénaline tout se passe au bout de quelques minutes et le malade peut partir.

Le lendemain il revient porteur de nombreux syphilitides papulo-squameux de la face et du gland.

Ces éléments d'aspect psoriasiformes plus grands que normalement étaient d'une dimension qui dépassait la pièce française de deux francs et même de cinq francs de couleur rouge cuivrée.

Le B.-W. : H^0 H^1 H^2 (donc carence sérologique).

Mis au bismuth les lésions disparaissent très vite et le B.-W. devient entièrement négatif.

Observation (fiche n° 128.121)

M. Marcel..., âgé de 23 ans, vient consulter au dispensaire de la faculté à l'Hôpital Saint-Louis, le 16 novembre 1937, porteur de chancres multiples du sillon balano-préputial avec adénopathie caractéristique indolente.

L'examen sérologique pratiqué le jour même a donné comme résultat : 000 +++++.

Le 20 novembre 1937 on commence alors le traitement par une injection de cyanure de Hg qui a été suivie par une série de novar, après quoi une injection de Bi. Ainsi le 20 novembre 1937 le malade reçoit Hg Cy.

le 22-11-37 : 0 gr. 15 de novar

le 24-11-37 : 0 gr. 30 » »

le 26-11-37 : 0 gr. 45 » »

le 29-11-37 : 0 gr. 60 » »

le 4-12-37 : 0 gr. 75 » »

le 8-12-37 : 0 gr. 90 » »

le 15-1-38 : 0 gr. 90 » »

le 25-1-38 : 0 gr. 90 » »

le 4-1-38 : 1 Bivato

Or le 4 janvier 1938, le malade vient consulter pour des lésions papulo-squameuses disséminées. Ces lésions siègent alors à la face, aux avant-bras, aux bras et sont d'une dimension variant d'une pièce française de cinquante centimes jusqu'à une pièce de cinq francs, d'une couleur brunâtre et sont couvertes d'une légère croûte. En grattant méthodiquement on est arrivé à obtenir la classique tache de bougie et sous la croûte on a trouvé des tréponèmes.

On met immédiatement le malade au bismuth et à partir de la troisième injection de bismuth les papules diminuent et disparaissent rapidement, et le 26 février 1938 après dix piqûres de bismuth le B.-W. = 888 —.

Il s'agit alors d'un cas d'arséno-résistance. Il est difficile dans ce cas d'accuser le traitement qui a été dans l'ensemble bien conduit. Certes nous ne retrouvons pas dans l'observation le poids du malade et ne savons pas si la dose totale d'arsenic correspondait aux exigences du traitement mais il faut noter que les lésions sont apparues encore au cours de la première cure arsenicale, donc plus rapidement encore, que dans le cas où aucun traitement anti-spécifique n'aurait été institué.

Comment expliquer ces faits? Il semble que dans ce cas il faudrait incriminer le tréponème et le terrain. Peut-être aussi le médicament.

1° *Le tréponème*

L'accoutumance du tréponème; la mithridatisation du tréponème, est une hypothèse déjà ancienne et qui est fondée sur des arguments expérimentaux et cliniques. Déjà Ehrlich en 1907 a démontré qu'on peut obtenir des races arséno-résistantes de tréponèmes par un traitement à faibles doses, qui permet l'accoutumance et qu'elles se fortifient par des passages successifs sur les animaux d'expérience. Dans le même sens ont évolué les travaux de Klauder en 1924, et il est possible de concevoir, que chez l'homme « une souche de tréponèmes soumise un très grand nombre de fois (sur des malades successifs) à des doses non stérilisantes de novarsénobenzol finisse par y devenir insensible » (L.-M. Bonnet).

Les travaux de Akatsn, Noguelin, Gonder, Silberstein et autres confirment cette hypothèse.

Dans le même ordre d'idées on peut donner comme

illustration de ces faits les nombreuses observations des virus arséno-résistants conjugaux. Gougerot et Gerby, Nicolas, Lacassagne et Fromet, Legrain, Hufschmidt, Hufnagel, rapportent de nombreux cas, où le virus arséno-sensible chez un des conjoints était devenu secondairement arséno-résistant chez tous les deux. Une autre observation nous apprend l'histoire d'un malade qui, guéri de son accident primaire par l'arsenic, mais ensuite négligeant son traitement, est devenu arséno-résistant et a transmis à sa maîtresse une syphilis arséno-résistante activée.

Parfois l'arséno-résistance existe chez la mère et l'enfant réalisant la forme familiale de transmission du virus.

Souvent encore les deux conjoints font des lésions dissemblables et on connaît de nombreuses observations où on note l'arséno-résistance chez l'un et l'arséno-sensibilité chez l'autre conjoint.

De même dans l'hérédosyphilis on peut rencontrer chez des frères et des sœurs de semblables différences et le professeur Gougerot apporte des observations où pour trois hérédosyphilitiques, deux sont arséno-sensibles et une sœur a des gommés ulcérées des jambes qui guérissent par le bismuth et le Hg.

Dans une autre famille, une sœur a guéri facilement de troubles oculaires graves par l'arsenic et le mercure son B.-W. est devenu négatif; par contre sa sœur atteinte d'aortite a guéri péniblement de ses troubles et garde un B.-W. irréductible.

D'autre part, les travaux expérimentaux de Hoffmann, Novaro-Martin et d'Armuzzi démontrent que les spécifiques humains, en apparence arséno-résistants,

sont normalement sensibles au salvarsan lorsqu'ils sont transportés sur le lapin.

D'autres comme Miller et Beermann en Amérique contredisent ces faits.

Miller constatait en 1930 qu'un tréponème arséno-résistant chez un animal, type A, perdait son arséno-résistance quand il était inoculé à un autre animal, type B, et pouvait la réacquérir si on l'inoculait à un nouvel animal, type A.

Hermann Beermann va plus loin dans son intéressant travail. Il a réussi à transmettre de l'homme au lapin une syphilis arséno-résistante et il a constaté (dans quelques cas seulement : 5 fois sur 23) que l'arséno-résistance du germe persistait après 8 passages successifs.

Nous signalerons aussi les expériences de Gustave Fautl sur la mobilité des spirochètes chez les malades traités et non traités, qui est arrivé à la conclusion suivante: chez les malades déjà traités le salvarsan a une action moins rapide sur les spirochètes : en moyenne vingt heures; alors que chez les malades non traités les spirochètes sont tués au bout de quatorze heures. Il semble donc bien qu'il existe un virus spécialisé qui s'était différencié depuis très peu de temps et qui est la cause des arséno-résistances et des arséno-résistances actives.

Néanmoins cette constatation ne peut pas encore dépasser les cadres d'une hypothèse, car ce virus spécial ne se transmet pas toujours comme le prouvent la clinique et les expériences. Il y a donc encore d'autres

facteurs, qui interviennent et qui restent jusqu'à présent bien mystérieux.

2° *Le terrain*

Si l'on tente d'expliquer l'arséno-résistance par un état spécial des humeurs de l'organisme on trouve aussi en faveur de cette hypothèse des arguments expérimentaux et cliniques.

Levaditi a démontré que les novarsénobenzol n'agissait pas directement en se fixant sur les tréponèmes (comme le croyait Ehrlich). Le 914 n'est pas tréponémicide « *in vitro* » car les tréponèmes conservent leur mobilité pendant près d'une heure dans des solutions arsenicales qui correspondent aux doses thérapeutiques. Cette mobilité cesse brusquement si l'on ajoute à la solution des traces d'extrait de foie. Il semble ainsi que le novarsénobenzol doit subir dans l'organisme une transformation qui lui permet d'avoir une action destructive sur le virus.

Différents travaux expérimentaux tendent à attribuer cette fonction au système réticulo-endothélial, aux leucocytes et au tissu lymphoïde, aux cellules de Kupper, aux altérations des glandes endocrines, à l'allergie syphilitique.

La clinique nous fournit aussi des arguments en faveur de l'hypothèse sur le rôle du terrain dans l'étiologie et la pathogénie de l'arséno-résistance.

Dans les cas des syphilis pluri-résistantes on a pu arriver à la disparition de manifestations de la résistance

en associant à la thérapeutique spécifique des médicaments susceptibles de modifier le terrain, telle que l'auto-hémothérapie, la protéino-thérapie, l'opothérapie pluri-glandulaire, l'insuline (Gougerot), les injections d'extrait de foie (Villaret). Parfois la cure bismuthique fait disparaître l'arséno-résistance et rend aux arséno-benzènes leur pouvoir d'action.



Il paraît indiscutable que l'arséno-résistance et l'arséno-activation sont encore très peu élucidées et qu'elles sont influencées par plusieurs facteurs.

Elles sont dans la plupart des cas dues au traitement mal conduit, qui déclanche l'arséno-résistance. Par quel mécanisme on ne le sait pas encore.

Il semble néanmoins que l'arsenic a une double action. A doses faibles, il active le tréponème (réaction de Herxheimer, la réactivation de Milian) tandis que à fortes doses il acquiert des qualités tréponémicides. Le pouvoir curatif se fait sentir à partir d'une dose minima, qui constitue le seuil thérapeutique et qui varie suivant les cas.

Ainsi le seuil sera bas et le pouvoir curatif se fera rapidement sentir après une courte phase d'activation. Au contraire il sera très élevé dans les cas d'arséno-résistance complète et souvent ce seuil dépassera les doses médicamenteuses et seulement l'action activante de l'arsenic pourra se manifester.

Normalement l'arsenic agit très bien sur la syphilis.

Mais dans les cas où nous nous trouvons en face d'un tréponème différencié par accoutumance, due au mauvais traitement ou par « mithridatisation », l'action de l'arsenic n'est plus la même qu'en face d'un spirille « normal ». Certes, le rôle du terrain n'est pas négligeable dans le mécanisme encore obscur des arséno-résistances.

Nous avons vu qu'en modifiant le terrain on arrive à rompre l'arséno-résistance, mais il nous paraît un peu difficile à expliquer ce brusque changement du terrain qui est généralement le même qu'il y a vingt ans alors qu'on ne rencontrait pas les arséno-résistances. Rien ne s'était passé qui pourrait expliquer les changements de notre organisme. Nous ne nions pas le fait que l'organisme joue un rôle primordial dans les transformations tréponémicides de l'arsenic, mais il nous paraît difficile d'accuser le terrain de tous les « mécanismes obscurs » de l'arséno-résistance.

Plus probable nous paraît l'hypothèse d'accoutumance des tréponèmes.

Cette accoutumance se rencontre non seulement pour le tréponème mais aussi pour divers autres agents pathogéniques tel que le spirochète de la fièvre récurrente. Il s'agit d'un phénomène d'ordre général que l'on a invoqué pour expliquer la diminution d'activité du sérum anti-diphthérique.

C'est aussi par l'accoutumance que Dubreilh explique que la bouillie cuprique se montre depuis quelques années souvent impuissante à préserver les vignobles des invasions de mildiou.

On ne peut pas à l'état actuel de nos connais-

sances trancher la question en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse. Il nous semble néanmoins, que tout en ne diminuant pas le rôle joué par le terrain c'est plutôt à l'hypothèse du « virus spécialisé » qu'il faut donner plus d'importance.

CONCLUSIONS

1° L'arséno-activation est la forme majeure des arséno-résistances, où le médicament non seulement ne guérit pas les lésions, mais les exalte et active la maladie.

2° L'arséno-activation peut être temporaire ou durable.

— Nous n'insisterons pas sur l'activation temporaire connue sous le nom de la réaction de Herxheimer où le traitement anti-syphilitique active, au début, la maladie. Cette activation est courte et en continuant le traitement elle cède la place à une amélioration.

— Elle peut être durable et elle ne cède pas aux injections ultérieures de novarsénobenzol. On assiste alors au fait intéressant, que chaque nouvelle injection provoque une aggravation des lésions, leur extension ou l'apparition des éléments nouveaux.

3° Au point de vue clinique l'arséno-activation se manifeste par un aspect particulier et spécial des lésions érythémato-squameuses, psoriasiformes, ulcéreuses et nécrotiques, qui siègent avec prédilection aux membres et à la face et dans lesquelles on trouve des tréponèmes en abondance.

Le seul aspect de ces lésions permet souvent de faire le diagnostic.

— L'arséno-activation peut être viscérale et elle peut être confondue avec des manifestations dues à l'intoxication par l'arsenic.

Parmi les atteintes viscérales les plus fréquentes sont les lésions nerveuses, hépatiques et rénales.

— En opposition avec l'aspect clinique sérieux les réactions sérologiques sont souvent négatives.

4° L'arséno-activation est due :

— à une insuffisance du traitement;

— le traitement ayant été correctement mené la cause incomberait au mauvais choix du médicament;

— par ailleurs on peut discuter la part réciproque d'une diminution actuelle de l'activité du médicament et surtout d'une accoutumance du tréponème au novarsénobenzol et autres arsenicaux donnés à doses trop faibles, hypothèse qui nous paraît la plus vraisemblable, soit encore en tenant compte du mode d'action de celui-ci aux substances inconnues tréponémicides élaborées par l'organisme parasite sous l'action de 914.

5° Au point de vue thérapeutique on peut rarement réussir dans les cas d'arséno-activation par un traitement insuffisant, franchir le « seuil thérapeutique » et briser l'arséno-activation en augmentant des doses ou en les rapprochant.

Le plus souvent le bismuth reste actif et guérit les lésions.

Dans les cas de bismutho-résistance associée il reste

encore pour traiter la syphilis le Hg, les sels d'or, l'iode de potassium.

S'il y a pluri-résistance on s'efforcera de rompre la médicamente-résistance par l'autohémothérapie, la protéino-thérapie par des injections des extraits glandulaires.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président :

TIFFENEAU.

GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Aristoff. — *Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes* (Thèse de Paris, 1930).
- Bacquelin R. — *Etude critique des arséno-résistances et des arséno-récidives cliniques* (Thèse de Paris, 1931).
- Barthélemy. — *Données expérimentales de l'arséno-résistance* (Journal Médical français, n° 8, août 1931).
- Beerman. — *Le problème des arséno-résistances* (The American Journal of syphilis, gonorrhea and venereal Diseases, vol. 20, n° 2, mars 1936; n° 3, mai 1936).
- Bernhardt. — *Indications et contre-indications du traitement de la syphilis par le novar* (Medycyna, n° du 7 janvier 1936).
- P. Blum et Pralez. — *Les chancres syphilitiques multiples* (An. Mal. Vén., 1936).
- P. Blum et J. Brands. — *Chancres géants* (Paris-Méd., 25 oct. 1930).

- P. Blum. — *Les syphilides activées : arséno-récidive à type de syphilides psoriasiformes, présence de tréponème et les lésions cutanées psoriasiformes* (Ann. Mal. Vén., 10 oct. 1935).
- P. Blum. — *La syphilis activée. Arséno-récidives à type de périosto-récidive* (Ann. Mal. Vén., juillet 1935).
- P. Blum et Goulène. — *La syphilis activée : Activation par la chimiothérapie spécifique.* (An. Mal. Vén., décembre 1937).
- P. Blum et Bralez. — *Modalités cliniques des syphilis arséno-résistantes, leur diagnostic* (Journ. Méd. fr., août 1931).
- Bonnet. — *Sur la fréquence actuelle de l'arséno-résistance* (Lyon Médical, p. 229, 1927).
- Buschke A. und Joseph A. — *Über das probleme des arseno-resistentes Lues* (Medizinische Klinik, p. 631, 1933).
- R. Cohen. — *Etude clinique des syphilis arséno-résistantes* (Journ. Méd. fr., n° 8, 1931).
- Fr. Cohen. — *Conséquences de l'arséno-résistance sur la thérapeutique actuelle des syphilis primaires et secondaires* (Bull. Soc. fr. de dermatologie et syphilographie, 41, p. 171, 1934).
- Caro-Platon. — *Un caso di arseno-bismuto-resistencia y superinfection* (Acta dermo-sifiliogr., n° oct. 1935).

Durel P. — *Littérature étrangère concernant l'arséno-résistance* (Ann. Mal. Vén., 1935).

Dubois et Noël. — *Activité thérapeutique expérimentale de diverses arsénobenzènes* (Bruxelles-Méd., n° 1, 3 nov. 1935).

Gaté, Cuilleret et Friedel. — *Il ne faut pas se hâter de conclure à une résistance médicamenteuse* (Bull. Soc. fr. derm. et syphil., p. 365, 1934).

Gaté et Michel. — *L'arséno-résistance observée depuis quelques années dans la région lyonnaise* (Bull. Soc. fr. derm. et syphil., p. 958, 1933).

Gaté et Tiran. — *Etude d'arséno-résistance d'après une statistique hospitalière* (Ann. Mal. Vénér., p. 241, 1933).

Gougerot. — *Quelques notions de pratique sur les arséno-résistances* (Rev. gen. clinique et thérap., p. 593, 1930).

Gougerot. — *Les arséno-résistants et les arséno-récidivants* (Journ. des Praticiens, p. 593, 1930).

Gougerot. — *Eveil d'infection neurotrope à la suite d'un traitement arsenical* (Journ. des Prat., p. 353, 1935).

Gougerot. — *Syphilis arséno-résistantes : utilité des associations et alternances médicamenteuses dans le traitement des syphilitiques* (Bull. Gén. de Thérap., p. 49, 1924).

Gougerot. — *Trois syphilitiques arséno-résistants ou arséno-récidivants* (Presse Méd., 13 juin 1931).

Gougerot. — *Arséno-résistants et arséno-récidivants* (Archiv. de derm. syph., sept. 1931).

Gougerot et P. Blum. — *Ovarite syphilitique secondaire* (Ann. Mal. Vén., août 1936).

Gougerot et Cartaud. — *Ce qu'on doit savoir des syphilis arséno-résistants* (Journ. de Méd. et de Chir., 10 août 1931).

Gougerot et Fernet. — *Syphilis arséno-récidivante et arséno-résistante avec exacerbation de l'éruption à chaque injection d'arsenic (réaction de résistance). Guérison par le bismuth* (Ann. des Mal. Vén., p. 502, 1924).

Gougerot et Cohen. — *Syphilis d'abord arséno-sensible, puis devenant arséno-résistante avec réaction de résistance* (Paris Méd., 5 mars 32).

Gougerot et Burnier. — *Fréquence de la forme papulo-squameuse dans la syphilis arséno-résistante* (Bull. Soc. fr. de derm. syph., p. 349, 1930).

Goulène F. — *Contribution à l'étude de la syphilis arséno-résistante. Etude clinique et essai pathogénique* (Thèse de Paris, 1938).

Hufnagel. — *A propos de la syphilis conjugale arséno-résistante* (Bull. Soc. fr. de derm. et syph., p. 648, 1930).

Lacassegne et Popovitch. — *Les manifestations cutanées de la syphilis arséno-résistante* (Bull. Soc. fr. derm. syph., p. 1559, 1933).

Lesné et Ardoin-Linossier. — *Du rôle joué par l'organisme dans certains cas d'arséno-résistance* (Bull. Soc. fr. derm. syph., p. 220, 1931).

Lévy. — *Recherches sur l'action trépanémicide de bismuth et d'arsenic* (Bull. Soc. fr. derm. syph., 1930).

Louste et Vericourt. — *Neuroréactivation sous l'influence du novar* (Bull. Soc. fr. derm. syph., mai 1933).

Meyssau. — *L'état actuel de l'arsénobenzothérapie* (Thèse de Bordeaux, 1933).

Milian. — *L'activation de la syphilis par le traitement antisypilitique* (Paris. méd., 14 janvier 1928).

Milian. — *Conflits thérapeutiques dans la syphilis* (Arch. Derm. de Saint-Louis, juillet 1929).

Milian. — *Les données actuelles du traitement de la syphilis* (Paris-méd., mars 1930).

Milian et Perrin. — *Syphilides érythémato-œdémateuses résistants à l'arsenic* (Rev. fr. derm. vén., p. 480, 1933).

Nicolas et Froment. — *La syphilis arséno-résistante. Etude clinique* (Presse méd., p. 513, 1930).

Nicolas et Lacassage. — *L'arséno-résistance et bismuthothérapie* (Bull. Soc. fr. derm. syph., p. 957, 1930).

Pinard et Even. — *Les syphilis arséno-résistantes et arséno-récidivantes* (Paris-méd., p. 275, 1932).

Simon. — *B.-W. négatives au cours de la syphilis secondaire* (Bull. méd., p. 732, 1925).

Tirau. — *Etude de l'arséno-résistance d'après une statistique hospitalière* (Thèse de Lyon, 1932).

